ACADÉMIE de PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

196

FACULTÉ DE MÉDECINE
NECKER-ENFANTS-MALADES

Année 1974

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Georges GARCIA-BARDIDIA
né le 13 Avril 1947 à Tlemcen (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LA GRIPPE :

- Étude virologique
- Quelques aspects épidémiologiques
- Prophylaxie

Président M. SAPIN-JALOUSTRE, Professeur

DACTYL-PRINT RIVE GAUCHE, 135, rue de Vaugirard, Paris XV[e] - 783 33-09

ACADÉMIE de PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE
NECKER-ENFANTS-MALADES

Année 1974

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Georges GARCIA-BARDIDIA

né le 13 Avril 1947 à Tlemcen (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LA GRIPPE :

- Étude virologique
- Quelques aspects épidémiologiques
- Prophylaxie

Président M. SAPIN-JALOUSTRE, Professeur

ACADÉMIE de PARIS

UNIVERSITÉ RENÉ DESCARTES

FACULTÉ DE MÉDECINE
NECKER-ENFANTS-MALADES

Année 1974

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Georges GARCIA-BARDIDIA
né le 13 Avril 1947 à Tlemcen (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 19

LA GRIPPE :

- Etude virologique
- Quelques aspects épidémiologiques
- Prophylaxie

Président M. SARIN-LALOUSTRE Professeur

A Monsieur le Professeur SAPIN - JALOUSTRE,

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'hommage de notre respectueuse gratitude
et le témoignage de notre profond respect.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549228_0020

INTRODUCTION

La grippe, dans sa forme épidémique et surtout pandémique, représente une menace permanente pour le monde moderne.

En effet, la plupart des grandes affections transmissibles, contagieuses, sont en grande partie contrôlées grâce à la mise au point de moyens prophylactiques de jour en jour plus efficaces. Par contre, vis-à-vis de la grippe, comme nous le verrons dans le deuxième chapitre, nous en sommes toujours réduits à la surveillance épidémiologique. Et chaque décennie s'accompagne de l'éclosion d'un virus mutant responsable d'une nouvelle épidémie, voire d'une pandémie. Ces grandes épidémies de grippe suivent le sens des invasions historiques, du Nord au Sud et d'Est en Ouest. Ces pandémies sont dues, comme nous allons le voir, à l'apparition d'un nouveau sous-type.

L'extrême contagiosité de la grippe, son potentiel épidémiogène, sont tels que, en quelques jours, en quelques semaines, la vie économique d'un pays hautement industrialisé peut s'en trouver paralysée. Et en quelques mois, l'épidémie touche le monde entier qui assiste, impuissant, à l'extension de la maladie.

En effet, les mesures prophylactiques classiques sont illusoires. Une chimio-prophylaxie active et atoxique, capable de protéger les sujets réceptifs reste à découvrir. Si bien que la seule méthode prophylactique valable à l'heure actuelle est représentée par la vaccination.

Mais cette vaccination pose de nombreux problèmes. En effet, à côté des grandes mutations, le virus grippal subit des mutations partielles continuelles. Et pour être efficace, la préparation d'un vaccin doit être être adaptée au type antigénique en cause ; donc cette "plasticité" du virus e empêché la préparation d'un vaccin standard, le vaccin devant être constamment modifié par addition des dernières souches isolées.

Cette étude comprendra trois chapitres :

- le premier : "Etude virologique", essaiera d'expliquer ces deux sortes de mutations ;

- le deuxième étudiera "quelques aspects épidémiologiques de la grippe" ;
- le dernier : "Prophylaxie antigrippale", s'attardera sur l'"avant-dernière victoire antigrippale".

° ° °

A - ETUDE VIROLOGIQUE

I - RAPPEL HISTORIQUE

L'étude virale doit être précédée d'un rappel historique des recherches virologiques. En effet, au cours des différentes pandémies qui ont sévi dans le monde, le problème étiologique s'est posé de différentes façons.

A la suite de la pandémie de 1889-1890, Richard Pfeiffer le 19 mai 1892 annonce à l'Institut Robert Koch de Berlin qu'il a cultivé un microbe responsable selon lui de la grippe (appelé aujourd'hui : Hemophilus Influenzae). Mais la pandémie de 1918-1919 remit en cause le rôle étiologique assigné par Pfeiffer.

La même année, R. Debré, dans une étude faite aux Armées sur l'anergie de la grippe, mit en évidence l'incapacité temporaire chez les grippés de produire des anticorps : cet état d'anergie permet un rapprochement avec la rougeole. Et l'auteur termine ainsi : "Cette ressemblance est peut-être liée à une ressemblance étiologique, il est en effet probable que l'agent inconnu de la grippe est, comme l'agent inconnu de la rougeole, un virus filtrant".

Dès juillet 1918, En Allemagne, Selter montre l'infectiosité des filtrats des sécrétions trachéo-bronchiques des grippés, démontrée par l'injection à l'homme.

Du fait de la guerre, ces essais demeureront ignorés du côté allié et ce sont les auteurs français qui apporteront indépendamment d'eux la démonstration de la nature filtrable du virus grippal. A Tunis, Nicolle et Lebailly pratiquent des filtrats de sécrétions et de sang de grippés qui transmettent la maladie au singe Maccacus Sinicus et réinfectent l'homme à partir de la maladie fébrile du singe. De son côté, Dujarric de la Rivière, en octobre 1918, réunit les sécrétions de quatre grippés, les filtre sur bougie et s'injecte lui-même le filtrat. Il contracte ainsi, après une incubation de 4 jours, une grippe typique ; 3 semaines plus tard, recommençant l'injection, il ne contracte plus la grippe, mettant ainsi en évidence l'immunité conférée par la première atteinte.

Mais aucun de ces travaux n'avait abouti à l'isolement d'une souche, par conséquent à une possibilité d'étude de cet agent.

Il faut attendre l'année 1933 pour que la première souche de virus grippal soit isolée. Laidlaw, à Londres, démontre que le furet est sensible au virus de la maladie de Carré (maladie du jeune chien). Par analogie, W. Smith, Andrews et P. Laidlaw essayent de transmettre la grippe à cet animal à partir d'un prélèvement pharyngé d'un malade. Ils provoquent ainsi une maladie dont le tableau clinique correspond à celui de la grippe humaine et transmissible en série. La présence du virus fut décelée dans les cornets, la trachée et les poumons de l'animal. Cette souche fut maintenue par passages. Ils venaient d'isoler le virus A.

En 1935, Burnet cultive pour la première fois le virus sur la membrane chorio-allantoïdienne de l'oeuf embryonné. C'est également lui qui le premier tenta expérimentalement sur la souris la vaccination antigrippale par voie aérienne avec un virus vivant atténué.

La première méthode appliquée au sérodiagnostic de la grippe par Smith en 1936 est celle de la déviation du complément.

En 1940, Magill et Frangis isolèrent le virus B.

En 1941, Hirst, Mc Clelland et Hare montrèrent que le virus grippal a la propriété d'agglutiner les hématies de poule. Poursuivant leurs études, ces auteurs ont observé que l'agglutination est en rapport avec la concentration du virus et que les sérums de sujets atteints de grippe inhibent cette agglutination; les anticorps renfermés dans les sérums inhibent spécifiquement l'hémagglutination du virus homologue. C'est sur cette propriété qu'est basée la réaction d'inhibition de l'hémagglutination qui est une des méthodes utilisées pour établir le diagnostic de la grippe.

En 1947 c'est Taylor qui isola le virus C.

Enfin en 1958, Vogel et Shelokov observent les phénomènes d'hémadsorption sur les cellules en culture infectées par le virus grippal.

Après ce bref rappel historique, nous passons à l'étude virologique.

II - STRUCTURE DES VIRUS GRIPPAUX

Les virus grippaux sont groupés sous la dénomination générique d' "orthomyxovirus", terme destiné à les distinguer du groupe des "paramyxovirus".

Distincts par certains caractères morphologiques, biochimiques et génétiques, ces 2 groupes ont néanmoins des caractères communs fondamentaux et forment le grand ensemble des Myxovirus.

- Ce sont tous des virus RNA à symétrie hélicoïdale comportant :

. une nucléocapside, résultant de l'assemblage d'une molécule de RNA et d'unités de structure protéiques ; souple, déformable et, le plus souvent, pelotonnée.

. une enveloppe entourant la nucléoprotéine, comportant des constituants protéiques, lipidiques et polysaccharidiques et hérissée de projections cylindriques.

- Ils sont de forme sphérique ou polymorphe avec un diamètre extérieur de 60 à 300 millimicrons.

- Ils peuvent se fixer sur diverses hématies et les agglutiner (hémagglutination) puis se libérer spontanément du fait de l'intervention d'un enzyme (neuraminidase), provoquant la libération d'acide N-acétyl neuraminique par action sur les récepteurs cellulaires muco-protéiques (acide neuraminique).

- Ils sont sensibles à l'éther qui supprime le pouvoir infectieux sans altérer le pouvoir hémagglutinant et disloque l'enveloppe en libérant les divers constituants du virion.

- Leur multiplication comporte l'élaboration de la nucléoprotéine dans le noyau, celle de l'hémagglutinine dans le cytoplasme, l'assemblage s'effectuant dans ou sur la membrane cellulaire.

- Ils provoquent, pour la plupart, des lésions de l'appareil respiratoire.

Le virus grippal est constitué de particules sphériques ou filamenteuses d'une taille de 80 à 300 mμ, ayant un diamètre externe de 110 mμ et un noyau central de 70 mμ. Il est formé d'une nucléocapside et d'une enveloppe.

- La nucléocapside (ou structure interne) est de structure hélicoïdale souple, déformable de 9 mμ de diamètre sur 600 à 1000 mμ. Quand le virion est intact, elle est pelotonnée sur elle-même. La nucléocapside ou assemblage des

constituants protéiques comprend un acide ribonucléique hélicoïdal et des unités protéiques répétées. L'acide ribonucléique (RNA) unicaténaire est constitué de plusieurs fragments indépendants (5-6 vraisemblablement) dont le poids moléculaire total est de 2 à 4 x 10^6 ; la présence et l'intégrité de ces fragments étant cependant nécessaire pour permettre la production de virus complet, ces fragments seraient tous inclus dans l'hélice unique formant la nucléocapside. L'assemblage de la ribonucléoprotéine se fait dans le noyau cellulaire.

La nucléocapside constituerait 25 à 40 % du virion.

- L'enveloppe (ou structure externe) souple et lâche (ou peplos) donne sa forme définitive au virion. Elle est de nature lipo-glycoprotéique et polysaccharidique. Elle est formée d'une double membrane de 6 à 7 mm d'épaisseur. Elle est hérissée de nombreux spicules plus ou moins cylindriques qui semblent être souvent groupés en pentagones ou en hexagones. Ces spicules ou protubérances cylindriques de 9 mμ sur 15 à 20 mμ sont au nombre de 3.000 environ par virus ; elles sont espacées régulièrement de 7 à 8 mμ et contiennent deux substances caractéristiques codées par le virus lui-même :

. l'hémagglutine ou hémadsorbine responsable du phénomène d'hémagglutination des hématies autour des cellules infectées par le virus. Ces spicules se fixent sur les récepteurs cellulaires spécifiques de nature mucoprotéique;

. et la neuraminidase, hydrolase responsable de l'élution du virus dans la cellule ; l'attaque par cet enzyme des récepteurs cellulaires permet au virion de se détacher de sa cellule hôte. Cet enzyme agit sur la partie terminale des chaînes polypeptidiques des récepteurs cellulaires en séparant l'acide N-acétyl neuraminique de la N-glucosamine sous-jacente. Cette réaction est rapide à 37°C, nulle à +4°C.

Par ailleurs, des études récentes indiquent que la structure de la neuraminidase, comme celle de l'hémagglutine, rappelle la structure d'une immunoglobuline G. Les deux éléments morphologiques seraient donc formés de deux dimères, chacun constitué d'un polypeptide "lourd" et d'un polypeptide "léger", maintenus ensemble par des liaisons sulfides.

L'enveloppe renferme également des constituants de l'hôte à prédominance d'hydrates de carbone avec un composé peptidique qui diffère dans la composition du virion suivant la cellule hôte dans laquelle le virus s'est multiplié.

Le reste de l'enveloppe est constitué de glyco et de lipoprotéines

d'origine cellulaire, partie intégrante du virus favorisant la cohésion de la particule.

Terminons ce paragraphe par quelques propriétés physico-chimiques : le virus est inactivé par un chauffage de 30 minutes à 56°C. A la température ordinaire, il est modérément résistant, mais selon les conditions d'humidité et d'éclairement, certaines souches peuvent résister dans l'air et les poussières jusqu'à 15 jours. Le virus de la grippe est inactivé rapidement par les solvants des lipides ainsi que par le formol, les détergents et les agents oxydants (chlore, iode). Il se conserve très longtemps aux températures inférieures à -70°C après lyophilisation ou en présence de glycérol à 0°C.

III - CONSTITUANTS ANTIGENIQUES

Les corrélations entre la structure et le pouvoir antigénique du virus sont bien connues :

1°) Antigène soluble S interne : Comme nous l'avons vu, la structure interne du virus est constituée d'une ribonucléoprotéine. Cette dernière correspond à l'antigène interne ou antigène S qui détermine le type auquel appartient le virus A, B ou C. Tous les virus du type A (A_o, A_1, A_2) ont une même ribonucléoprotéine qui est différente pour les virus de type B ou de type C. Cet antigène interne est localisable assez précocement dans les noyaux des cellules infectées. Il a pu être obtenu à partir du virion désintégré par l'éther et après élimination des antigènes de l'enveloppe. Les types B et C n'ont été isolés que chez l'homme, contrairement au type A dont des représentants ont été également isolés d'animaux.

Les anticorps correspondant à cet antigène sont spécifiques du type du virus qui est en cause. De ce fait cet antigène nucléoprotéique est utilisé pour le diagnostic par fixation du complément ; il a l'avantage de pouvoir déceler les anticorps produits au cours de toute infection due à un virus du groupe A quel qu'en soit le sous-type. Ces anticorps anti-S de type apparaissent très tôt dans l'organisme lors d'une affection naturelle (ce sont les premiers à apparaître), assez rapidement ils ne sont plus décelables, ils ne sont pas protecteurs. Ils n'apparaissent pas après la vaccination.

2°) L'hémagglutinine ou hémadsorbine est un des éléments déterminant la spécificité étroite d'un virus grippal. Elle contient des antigènes de sous-

type et de souche. Les différentes variantes antigéniques virales à l'intérieur d'un même type sont distinguées par la réaction d'inhibition de l'hémagglutination. Les anticorps antihémadsorbine sont produits après l'infection naturelle et après la vaccination ; ils sont protecteurs, ils se fixent sur les récepteurs viraux pour les mucines, empêchant la fixation du virus sur les cellules ; ils neutralisent le pouvoir infectieux ; ils ont la propriété d'inhiber le pouvoir du virus d'agglutiner les hématies et celui de se multiplier.

3°) La neuraminidase est aussi un antigène de sous-type ou de souche. Ces deux substructures (neuraminidase et hémagglutinine) représentent donc deux antigènes de sous-type différents qui en plus ont une spécificité de souche distincte. Les anticorps antineuraminidasiques élaborés par l'organisme sont détectés par la réaction d'inhibition de l'activité neuraminidasique du virus ; ils sont capables d'inhiber l'activité de cet enzyme mais non pas le pouvoir infectieux du virus ; ils peuvent simplement retarder, sinon empêcher, la libération des virions par la cellule infectée. Ils sont produits après infection naturelle et peut-être aussi par la vaccination.

4°) L'antigène particulaire V (viral) est constitué du mélange d'antigènes différents : ceux appartenant à l'hémagglutinine et ceux à la neuraminidase. Il provoque l'élaboration des anticorps neutralisants et inhibant l'hémagglutination. Cet antigène est spécifique de sous-type et de souche. Il est détecté par la réaction de fixation du complément.

5°) "L'antigène-hôte" : les constituants lipo et glycoprotéiques de l'enveloppe virale sont des antigènes appartenant à la cellule hôte elle-même ; leur spécificité dépend donc de l'hôte lui-même. La présence de cet "antigène-hôte" a été révélée par plusieurs réactions sérologiques comprenant : précipitation, immuno-diffusion, fixation du complément. Les anticorps qu'il font apparaître peuvent être tenus pour responsables de réactions anaphylactoïdes, des réactions fébriles ou de réactions locales que l'on peut observer après vaccination par virus complet inactivé.

IV - MULTIPLICATION DES VIRUS

La multiplication des virus (ou virulence) est appréciée in vitro par les cultures sur couches cellulaires, in vivo par les lésions anatomiques observées chez l'animal d'expérience et chez l'homme.

La multiplication des virus dans les cellules se déroule en plusieurs phases successives que l'on apprécie par des méthodes biochimiques, sérologiques et en microscopie électronique.

1 - Dans un premier temps, les particules virales s'adsorbent sur la membrane cellulaire. En effet les récepteurs viraux (les hémadsorbines) se lient aux récepteurs mucoprotéiques de la paroi cellulaire. Cette réaction d'adsorption est réversible dans un premier temps. On peut empêcher cette liaison virus-cellule soit par des anticorps spécifiques anti-hémadsorbines, soit par le R.D.E. (Receptor destroying enzyme) extrait de cultures de vibrion cholérique à activité anti-neuraminidasique qui détruit les récepteurs cellulaires. Très vite, dans un deuxième temps, des liaisons irréversibles se forment entre les lipoprotéines de la membrane cellulaire et de l'enveloppe virale. L'amantadine jouerait le rôle d'un antiviral en inhibant ces liaisons.

2 - Ensuite la pénétration du virion se fait par un mécanisme décrit sous le nom de "viropexie" : le virus est absorbé par la cellule et perd en même temps son enveloppe alors que la nucléocapside est libérée dans le cytoplasme. Le dashabillage de la nucléocapside a lieu dans des vésicules cytoplasmiques. Les fragments d'acide ribonucléique libérés migrent dans le noyau cellulaire où s'effectue leur replication. C'est à ce stade que la P. fluorophénylalanine agirait en empêchant la production de la protéine précoce, donc comme agent inhibiteur de la synthèse virale.

3 - La replication du virus passe alors par une phase sensible à l'action de l'actinomycine D qui dure trois ou quatre heures. En effet ce produit bloque la multiplication virale en se liant avec l'acide désoxyribonucléique de la cellule, donc le D.N.A. cellulaire joue un rôle dans cette première étape de la synthèse de l'A.R.N. viral. Ensuite la multiplication n'est plus sensible à cet antibiotique. Après la pénétration du virion dans la cellule, dès la première heure, de l'A.R.N. nouvellement synthétisé est décelé dans le noyau et en deux heures l'antigène S. La synthèse des polypeptides de la nucléocapside a lieu dans les ribosomes péri-nucléaires, mais l'assemblage avec l'acide nucléique s'effectue dans le noyau. L'hémagglutinine est synthétisée au voisinage de l'appareil de Golgi et la neuraminidase dans le cytoplasme. Dans les heures suivantes des fragments de nucléocapside migrent dans le cytoplasme, ils vont former une hélice complète en s'associant dans la membrane cellulaire à des substances de

l'enveloppe virale. Ces substances capsulaires visibles dès la troisième heure dans le cytoplasme ont déjà les caractéristiques antigéniques de l'hémagglutinine et de la neuraminidase. L'apparition de l'hémagglutinine correspond à la formation du virus sous forme infectante.

4 - Les protéines d'enveloppe migrent vers la membrane cellulaire où a lieu la maturation finale par enveloppement de la nucléocapside au cours de phénomènes de bourgeonnement de la paroi cellulaire. Le virion incorpore dans son enveloppe certains constituants préformés de la cellule en leur faisant subir quelques modifications antigéniques. La libération des premiers virions s'effectue à partir de la sixième heure et se continue jusqu'à la lyse cellulaire complète avec production de 200 à 1.000 particules virales nouvelles qui peuvent dès lors infecter les cellules avoisinantes. La neuraminidase semble jouer un rôle dans cette phase ultime de libération du virus infectieux.

Il existe également des formes incomplètes du virion. En effet une cellule infectée peut produire, dans certaines circonstances (en particulier après l'inoculation de doses importantes de virus dans l'oeuf ou à la souris) des virions incomplets contenant très peu ou pas de R.N.A., ayant perdu leur pouvoir infectieux mais conservé leur pouvoir hémagglutinant. Ce virus incomplet peut inhiber la multiplication du virus infectieux.

Parallèlement aux premiers stades de la multiplication virale, une réaction d'alarme est déclenchée dans la cellule, induisant l'A.D.N. cellulaire à réagir rapidement par la fabrication d'une protéine spéciale : l'interféron. Ce dernier va avoir une action antivirale indirecte, en pénétrant les cellules non encore infectées et en les forçant à produire une protéine qui constitue le véritable agent antiviral. Celle-ci bloque partiellement les fonctions des ribosomes qui deviennent dès lors incapables de traduire le code présenté par l'acide nucléique viral. La synthèse du virus est donc bloquée à ses toutes premières étapes. La production d'interféron représente la première phase des processus de défense naturelle contre l'infection grippale. Les anticorps spécifiques ne sont produits que tardivement.

V - VARIATIONS ANTIGENIQUES - MUTATIONS

L'obstacle majeur aux recherches en matière de grippe a toujours été la capacité que possède le virus de changer sans cesse. Cette propriété est

caractéristique de ce virus. La variation continue du virus grippal a pour effet d'entraîner une course permanente à la poursuite des nouvelles spécificités antigéniques du virus. Et cette course a été depuis des années le souci principal de ceux qui s'intéressent au vaccin anti-grippal.

Les antigènes qui sont responsables de la protection du virus grippal sont superficiels et en fait n'appartiennent pas à sa structure proprement dite. Sur la particule virale, homogène et cohérente, se piquent des molécules de protéines qui sont les antigènes. On conçoit dès lors qu'une mutation au niveau de ces antigènes de surface, l'hémagglutinine et accessoirement la neuraminidase n'aient aucun effet sur la stabilité de la particule et lui conserve toutes ses chances. En fait cette mutabilité du virus grippal est connue depuis très longtemps et elle intervient à deux niveaux :

- au niveau des variations intra sous-typiques
- au niveau des sous-types.

1 - Variations intra sous-typiques ("Drift" ou "glissement") sont des variations qui se produisent au cours d'un règne d'un sous-type (entre 1933 et 1947 par exemple pour les A_0). Ces variations sont beaucoup moins intenses que celles observées au niveau des sous-types. Mais elles se font de façon constante et par petites étapes successives, et cela pendant une période de 10 ou 15 ans. Ces petites variations sont des mutations. Minimes et successives, elles réalisent en quelque sorte un "glissement" que les Américains nomment le drift. Il ne s'agit pas d'un renouvellement complet de la structure antigénique du virus, mais d'une modification de détail de ses amino-acides au niveau des structures superficielles qui déterminent le pouvoir antigénique.

Mais ces variations, pour ponctuelles qu'elles soient et qui interviennent chaque année, sont cependant assez importantes pour déterminer des ruptures d'immunité ; en effet un sujet immunisé contre le premier maillon du sous-type ne sera que partiellement immunisé contre le deuxième représentant, très mal contre le troisième et plus du tout contre le quatrième. Il en résulte que les souches deviennent, d'une année sur l'autre, légèrement différentes. La première année le changement n'est pas encore très important et il persiste des réactions croisées suffisantes entre les souches. Il n'en est pas de même au bout de deux ou trois ans.

Donc en un an ou deux, l'état d'immunité acquis pour un sous-type se dégrade et disparaît. Ceci est vrai pour l'immunité naturelle et à plus forte

raison pour l'immunité artificielle provoquée par les vaccins. En effet les vaccins sont préparés avec des souches sauvages isolées l'année précédente ou même deux ou trois ans plus tôt, et ils n'ont qu'une durée d'efficacité limitée. Ce sont donc ces variations et le retard pris par les fabricants des vaccins vis-à-vis de l'apparition d'une variation d'un sous-type qui explique la baisse d'efficacité des vaccins, par ailleurs les plus remarquables.

Comment expliquer ces mutations permanentes intra sous-typiques ? Beaucoup d'hypothèses ont été formulées.

D'après Hannoun, le virus grippal, particulièrement instable à cause de sa structure, mute sans cesse, mais en fait c'est toujours le dernier mutant qui domine les autres et les élimine. En un an ou deux, grâce à un pouvoir invasif très grand, il infecte et protège un grand nombre de sujets d'une population donnée. Mais dans la mesure même où il les protège, il est condamné s'il ne change pas. Changeant sans cesse de façon aléatoire, seules les particules dont la structure antigénique a changé ne se heurtent pas à la barrière de l'immunité et c'est ainsi que se produit une sélection génétique d'un type, du reste parfaitement classique. La barrière immunitaire joue donc un rôle d'agent de sélection ; elle favorise la survie et la diffusion des mutants nouveaux.

En 1970, Fazekas et Hannoun ont sélectionné des mutants antigéniques, selon la méthode qu'ils pensent être celle de la nature : la sélection immunologique, à partir d'une souche primitive (une souche Hong-Kong de 1968). L'expérience montre cependant que le phénomène qui consiste à passer à un mutant possédant une autre personnalité antigénique se produit très rarement : une fois toutes les 10^9 . Il faut donc mettre un milliard d'unités de virus pour en retirer en fin de course une qui ait une autre personnalité antigénique. A la première étape, les mutants isolés au laboratoire correspondent aux souches isolées par la nature (de 1968 à 1970). Puis à partir de ces souches isolées, ils constatent qu'une fois qu'un virus a pris une certaine direction, il ne revient pas en arrière. Pous expliquer cette direction prise, qui une fois que la mutation a commencé sur un site déterminé et correspondant à un acide aminé donné, toute mutation sur un autre site est plus fragile et n'a donc pas lieu. Cette mutation passe dès lors d'un acide aminé de volume encombrant en acide aminé de volume plus encombrant et ainsi de suite.

Cette interprétation a été vérifiée par l'expérience pour expliquer le phénomène de dominance ; quand on a une série de mutants naturels advenus au

cours des années, on s'aperçoit que les plus récents sont "dominants". Si on les utilise comme vaccin, ils protègent contre tous les mutants antérieurs. Par contre une souche précoce ne protège pas contre une souche tardive. C'est-à-dire, par exemple : une souche n° 1 et une souche n° 4, on s'aperçoit que le vaccin réalisé à partir de la souche n° 1 protège très bien contre cette souche mais très mal ou pas du tout contre la souche tardive n° 4. Au contraire, un vaccin préparé avec la souche n° 4 protège très bien contre celle-ci et aussi très bien contre les souches 1, 2 et 3. Il y a donc une dominance antigénique qui fait que les souches sont capables de protéger rétrospectivement contre les souches antérieures, mais pas contre les souches ultérieures. Or cette dominance ne peut s'expliquer qu'à partir d'une interprétation des structures de l'antigène et de l'anticorps ; l'antigène à mesure qu'il devient dominant devient plus encombrant. C'est-à-dire que le déterminant antigénique responsable d'un certain anticorps est de nature protéique, donc qu'il comporte un certain nombre d'acides aminés. La dominance correspond à un changement au niveau du déterminant antigénique, c'est-à-dire au remplacement d'un amino-acide par un autre amino-acide plus gros. Le remplacement est dû au hasard. En effet le fait qu'un certain amino-acide, par exemple une glycine, se trouve à tel endroit, est dû à un codon de trois nucléotides qui imposent une glycine. Le hasard intervient dans la transcription et la reproduction du matériel génétique. Par accident, une base peut être remplacée par une autre. Au lieu d'une glycine on va avoir, par exemple, une leucine. Mais le hasard a ses limites puisqu'une base ne peut être remplacée que par l'une des trois autres bases. Par conséquent, ces changements se produisent par hasard, mais ne peuvent être quelconques. A partir du moment où un amino-acide change, il existe un certain nombre de possibilités qu'il est possible de calculer d'après les tables du code qui nous disent qu'à tel triplet correspond tel amino-acide. Dans une certaine mesure, ces mutations peuvent donc être prévues. A la fin des travaux ils obtiennent plusieurs souches qui ne sont plus mutables. Ceci était prévisible car dans chacun des sous-types précédents (A_o, A_1, etc.), l'évolution qui consiste pour le mutant à devenir de plus en plus dominant s'arrête sur une souche qui n'est plus mutable ; en effet on parvient à l'acide aminé le plus gros et il ne peut pas apparaître de souche dominante puisqu'il ne peut plus y avoir de structure plus grande. C'est la fin du sous-type. Il ne reste alors que la possibilité indépendante d'une cassure avec apparition d'un nouveau sous-type.

2 - Les variations au niveau des sous-types : Parfois il s'agit d'une grande mutation, d'un changement brutal, profond mais peu fréquent de la structure du virus survenant tous les dix ou quinze ans environ. Un nouveau sous-type de virus A apparaît alors - tel que les sous-types A_o, A_1, A_2, A Hong-Kong ou A_2 - si différent du précédent que l'immunité provoquée par celui-ci ne protège plus et de ce fait coïncide souvent avec l'apparition d'une pandémie ou d'une panzootie. Il s'agit là de grands changements, de nature essentielle. En fait ces sous-types viraux sont totalement différents les uns des autres au point de vue hémagglutinine et n ont en commun qu'un motif antigénique (un antigène interne) qui fait que ces virus sont tous des virus de la grippe A.

Comment ces grandes mutations se produisent-elles ? Deux grandes hypothèses sont formulées aujourd'hui :

. La première veut qu'il y ait des recombinaisons entre les grippes humaines et les grippes animales : une grippe humaine pourrait prendre l'apparence antigénique d'une grippe animale et renouveler complètement son "manteau".

. La seconde veut qu'il existe un certain nombre de types de grippes humaines qui reviennent cycliquement, dans la mesure où la génération qu'ils ont atteinte a disparu, tout simplement parce que soixante-dix ou quatre-vingts ans ont passé. Le sous-type redeviendrait alors possible, s'étant conservé dans un lieu hypothétique, ou encore s'étant transmis par passages insoupçonnés dans la population humaine elle-même. Dans ce dernier cas, le nombre des sous-types serait limité à six ou sept, et on pourrait donc espérer, avec les six ou sept souches finales, posséder des vaccins définitifs.

Pour Pacaud, cette variation majeure résulte non pas d'une mutation, mais d'une recombinaison génétique. Il s'appuie : sur la production expérimentale "in vivo" de recombinants antigéniques et sur les travaux de Webster et Laver qui ont démontré que les hémagglutinines H_2 et H_3 diffèrent à un point tel qu'il est hautement improbable quel'une ait pu dériver de l autre par mutations successives.

VI - NOMENCLATURE

Un système, révisé par l'O.M.S., de nomenclature des virus grippaux, est envisagé depuis le 1er janvier 1972. L'ancien système élaboré en 1953 et 1959 était basé sur les caractéristiques de deux antigènes viraux : la ribonucléo-

protéine et l'hémagglutinine. Depuis lors, la découverte de la spécificité de la neuraminidase, antigène codé par le virus, et du fait également qu'elle varie indépendamment de l'hémagglutinine, a rendu nécessaire une révision de la nomenclature. Il en ressort que toute description d'un virus grippal doit tenir compte des trois antigènes.

Dans l'ancienne classification, il était implicitement admis que l'antigène hémagglutinant des virus A était spécifique de toutes les souches isolées chez une espèce animale donnée. Or, depuis quelques années, l'hémagglutinine et la neuraminidase de certains virus grippaux A humains ont été identifiées chez des souches d'hôtes autres que l'homme.

Le nouveau système de classification des virus grippaux conserve l'ancienne notation relative aux virus B et C. En ce qui concerne le virus A, il comporte maintenant des informations sur les trois antigènes et sur les relations antigéniques entre les hémagglutinines et les neuraminidases de virus isolés chez des hôtes différents.

Pratiquement les souches sont appelées maintenant de la façon suivante:

1) Description de leur type antigénique (antigène ribonucléoprotéique)
2) Hôte d'origine s'il ne s'agit pas de l'homme
3) Origine géographique de l'isolement
4) Numéro de la souche
5) Année de son isolement ou de son identification
6) Pour le virus A, on indique entre parenthèses :

. le caractère antigénique du sous-type d'hémagglutinine :

humaine : H_0, H_1, H_2, H_3
équine : H eq 1, H eq 2
porcine : H sw 1
aviaire : H av 1 à 5

. le caractère antigénique du sous-type de la neuraminidase :

humaine : N_1, N_2
équine : N eq 1, N eq 2
aviaire : N av 1

Quelques exemples : A/Hong-Kong/1/68 (H_3 - N_2)
A/England/42/72 (H_3 - N_2)

Classification des Myxovirus influenzae humains (1973)

	Sous-type H	Variants mineurs (prototypes)	Sous-type N	Variants mineurs (prototypes)
Type A	H_0	PR 8/34(H_0 N_1) Weiss/43 (H_0 N_1)	N_1	PR 8/34 (H_0 N_1) F M_1/47 (H_1 N_1)
	H_1	F M_1/47 (H_1 N_1) England/1/51 (H_1 N_1) Denver/1/57 (H_1 N_1)		
	H_2	Sing/1/57 (H_2 N_2) England/12/64 (H_2 N_2) Tokyo/3/67 (H_2 N_2)	N_2	Sing/1/57 (H_2 N_2)
	H_3	Hong-Kong/1/68 (H_3 N_2 Hong-Kong/107/71 (H_3 N_2) England/42/72 (H_3 N_2)		Hong-Kong/1/68 (H_3 N_2)
Type B	1 seul	4-7 groupements relativements distincts (selon les techniques) 1940-1946, 1954/55 1958-1965, 1962 1966-1969, 1970/71 1972/73	1 seul	Lee/40
Type C	1 seul	4 variants très mineurs : 1233/47, Paris/1/67 Johannesburg/66/67 Tchécoslovaquie/1/69	1 seul	1233/47

B - QUELQUES ASPECTS EPIDEMIOLOGIQUES DE LA GRIPPE

Les données virologiques, en particulier le problème des mutations, permettent de comprendre certains aspects épidémiologiques de la maladie dont les cycles épidémiologiques qui la caractérisent.

I - QUEL EST LE RESERVOIR DU VIRUS DE LA GRIPPE ?

- En période épidémique, le virus est l'hôte du rhino-pharynx et des voies respiratoires hautes de l'homme malade. La contagiosité est maximale pendant les trois premiers jours de la maladie. La source d'infection est d'autant plus riche que la maladie est plus récente. Il peut exister des porteurs précoces ou des porteurs sains mais leur rôle épidémiologique paraît mineur. Par contre, il n'existe pas de porteurs convalescents. Cette source d'infection est largement ouverte vers l'extérieur.

Le virus peut être retrouvé également dans les viscères, le sang, le liquide céphalo-rachidien, et être éliminé par les urines ou les selles, mais cette voie d'élimination n'est pas épidémiologiquement dangereuse.

- Durant les périodes interépidémiques le réservoir de virus n'est pas connu.

Différentes hypothèses ont été soulevées :

. L'homme pourrait conserver un virus latent dans ses muqueuses respiratoires qui se réveillerait sous l'action de causes profondes et déclencherait l'apparition de la maladie ; la chaîne épidémiologique pourrait également être constituée durant les mois chauds par les cas épisodiques mais indubitables de la maladie.

. L'hypothèse d'un réservoir de virus animal a été maintes fois évoquée. La pandémie européenne de 1733 a été précédée par une épizootie chez les chevaux ; de même celle de 1957 par une panzootie chez les porcs. On a du reste

retrouvé à la suite de la pandémie de 1957 le virus grippal en Allemagne, en Tchécoslovaquie et aux Etats-Unis chez les porcs, ainsi que chez les chevaux en Tchécoslovaquie ; les virus isolés chez ces espèces animales avaient une étroite ressemblance antigénique avec les virus A_2 ayant infecté l'espèce humaine. Les relations antigéniques sont nombreuses entre les myxovirus humains et animaux, les apparentements nombreux, mais aucune réaction d'immunité croisée véritable n'a jamais pu être retrouvée. En dernière analyse, aucune démonstration valable n'ayant pu être faite de l'existence d'un réservoir de virus animal, le mystère du réservoir de virus grippal humain dans les phases interépidémiques n'est donc pas élucidé.

II - MODE DE TRANSMISSION DU VIRUS

La transmission se fait par contact direct, par la voie "aéroportée", par l'intermédiaire des gouttelettes de Flüge chargées de particules infectantes et qui sont émises par le malade lors de la toux, de l'éternuement, de la parole et même de la respiration.

Il n'existe pas de transmission indirecte de la maladie car le virus grippal est un organisme peu résistant dans le milieu extérieur, très sensible à la dessiccation et ne saurait ni survivre, ni à plus forte raison se multiplier hors de l'organisme humain, sinon dans certaines conditions de laboratoire : la conservation du virus dans les prélèvements réclame des milieux à pH compris entre 6,5 et 7,9 maintenus à -4°C. Le froid à -20° lui est nuisible, tandis qu'à -70° les suspensions du virus en ampoules scellées peuvent se conserver plusieurs mois. Le virus se conserve également dans le vide ou dans la glycérine à pH neutre ; la conservation est très bonne par lyophilisation ; elle dure plusieurs semaines en liquide allantoïde à +4°C. Notons que peu sensible à l'alcool, le virus est très sensible aux ultra-violets, au formol, à l'iode, à l'éther tandis que la chaleur à 58°C le tue en quelques minutes.

III - LA PORTE D'ENTREE

La porte d'entrée de l'infection est le rhino-pharynx, et tout individu susceptible contracte l'affection s'il pénètre et inhale l'air du halo infectieux qui entoure le malade. La grippe est une affection extrêmement contagieuse, un bref contact suffit pour transmettre l'affection.

De plus, la diffusibilité est parfois extraordinaire et la contagiosité tellement forte et précoce qu'un malade isolé dès les premiers symptômes risque d'avoir déjà propagé l'infection.

IV - IMMUNITE - RECEPTIVITE

La réceptivité est universelle ; elle présente des degrés différents ainsi qu'en témoigne la fréquence des formes atypiques ou frustes qui peuvent être, dans certaines épidémies, quatre ou cinq fois plus nombreuses que les formes typiques.

Donc l'étude de la réceptivité individuelle à l'infection soulève le problème de l'immunité dans cette affection qui est locale et humorale. Il n'existe aucune immunité naturelle.

- L'immunité humorale est créée par une infection antérieure. Cette immunité est spécifique pour une souche particulière de virus, les anticorps protecteurs agissant non seulement sur l'antigène S, mais également sur les antigènes d'enveloppe. Cette immunité est donc élective et ne protège pas contre les atteintes d'un virus d'un autre sous-type, voire même d'une souche différente. Par contre l'immunité acquise contre un virus donné semble définitive et demeure toute la vie. Or, dans le cas de la grippe, on assiste à des changements constants de la structure antigénique du virus, ce qui explique le pourcentage moyen de protection conférée par la vaccination ou par une infection ancienne. En effet un sujet vacciné contre la grippe avec une souche récente produit des anticorps contre cette souche, mais aussi et surtout des anticorps de plus haut titre encore contre les antigènes correspondant à ses contacts passés avec le virus. Car l'organisme réagit volontiers vis-à-vis de motifs antigéniques qu'il connaît déjà et pour lesquels il a gardé une certaine sensibilité : cette réponse "de mémoire" induite par un antigène apparenté est une gêne pour la réponse spécifique attendue. Ce problème est en partie élucidé avec le "Mutagrip-Pasteur" comme nous le verrons plus loin.

- Il est indubitable qu'il existe aussi une immunité non spécifique, entraînant une immunité anti-infectieuse totale chez certains individus exposés qui ne feront pas la maladie. Cette immunité est locale et en tout état de cause passagère et ne saurait être définitive. Elle est mal connue. Le rôle joué par les sécrétions nasales et buccopharyngées est certain. L'acidité des sécrétions

entrave la greffe de virus. Il pourrait exister des substances analogues au receptor destroying enzyme capables de détruire l'enzyme virale (la neuraminidase) et d'interdire par là-même la fixation du virus. On sait depuis peu que des anticorps spécifiques sont présents au niveau même des muqueuses, qu'ils sont associés à des IgA de type "sécrétoire" et qu'ils jouent vraisemblablement un rôle important dans l'immunité locale contre les infections virales de l'arbre respiratoire.

V - CIRCONSTANCES FAVORISANTES ET FACTEURS PREDISPOSANTS

- L'existence d'une infection bactérienne surajoutée est le premier par l'importance, des facteurs prédisposants. Nous connaissons le rôle néfaste joué par l'hemophilus influenzae, le pneumocoque, le streptocoque et le staphylocoque doré pathogène.

- Le second facteur, tout aussi important, est l'existence de lésions organiques antérieures respiratoires ou cardiaques qui peuvent aggraver considérablement l'affection. On sait la fragilité extrême vis-à-vis de la maladie des insuffisants respiratoires chroniques, des cardiaques (les mitraux surtout).

- Le rôle néfaste du tabac fut également montré dans l'éclosion de la maladie. C'est ainsi qu'on a montré au cours d'une épidémie survenue dans un collège américain en 1968 que l'incidence de la maladie était de 21 fois plus élevée chez les étudiants qui fumaient plus de 20 cigarettes par jour, par comparaison avec le groupe des non-fumeurs. Dans cette même étude cependant, aucune différence ne fut constatée entre les deux groupes en ce qui concerne la sévérité clinique de la maladie ni la réponse immunologique.

- Les populations urbaines et les collectivités sont plus touchées que les populations rurales, et partout où les contacts humains sont favorisés.

- Les voyages rendus facile par la multiplication des moyens de communication actuels et la promiscuité qui s'y rencontre, permettent la rapide extension du virus dans un pays et au-delà des frontières.

- L'âge joue un grand rôle dans l'éclosion de la maladie : lorsqu'une nouvelle épidémie survient, la plus forte morbidité se voit dans la classe d'âge de 5 à 14 ans et principalement chez l'enfant de 5 à 9 ans. La classe d'âge de 15 à 25 ans est relativement épargnée. De 26 à 34 ans la morbidité est plus élevée. Par contre, au-delà de 35 ans le taux de morbidité s'abaisse. La forte

incidence de la maladie dans l'enfance semble être en relation avec le degré même de son inexpérience vis-à-vis de la maladie. Quant aux très jeunes enfants ils sont relativement épargnés. Les pics de morbidité des classes d âge de 5 à 14ans et de 25 à 35 ans semblent être en rapport avec le fait qu'il s'agit soit d'enfants d'âge scolaire, soit de parents de ces mêmes enfants. L'école est en effet un lieu d'élection de propagation de la maladie. L'incidence scolaire de la grippe atteint fréquemment 50 à 80 % en période épidémique.

VI - CYCLES EPIDEMIQUES

La grippe est une maladie à forte recrudescence saisonnière ; elle se produit durant les mois froids de l'année et cesse de la fin du printemps à l'automne.

Elle présente plusieurs aspects épidémiologiques :

- la grippe pandémique
- la grippe épidémique
- la grippe sporadique

1 - La grippe pandémique

Les pandémies caractérisées par leur grande puissance expansive sont par contre hors saison. Elles sont imprévisibles et surviennent à des intervalles variables, comme le montre l'étude historique pandémies de 1729 à 1733, puis de 1742 à 1743, puis de 1780, de 1889 à 1890, de 1918 et de 1957.

De plus on constate que l'Extrême-Orient est le point de départ de ces grandes pandémies mondiales (celles de 1780 et de 1889 débutèrent en Chine, celles de 1918 et 1957 partirent de la Chine et du Japon).

Pour quelle raison le monde asiatique paraît-il être le berceau de ces pandémies ?

A partir d'un foyer asiatique la pandémie se répand de l'Est à l'Ouest. La diffusion se fait avec une rapidité et une intensité remarquables, et par poussées successives. Ainsi, par exemple, le "virus asiatique" a fait le tour du monde en 10 mois de février à novembre 1957.

C'est lors de ces pandémies que le nombre de malades est le plus important, la morbidité pouvant atteindre 50 à 80 % de la population. C'est également lors de ces pandémies que la mortalité devient la plus élevée.

Ces grandes pandémies sont dues à des variations antigéniques majeures des virus A, donc à l'apparition d'un nouveau sous-type A. Ce dernier, à spécificités antigéniques nouvelles, trouve pour se répandre une population immunologiquement réceptive, ce qui explique le développement explosif de la maladie.

A la pression immunologique sélective de la population doivent se rajouter des conditions écologiques favorables qui semblent se trouver réunies dans certaines régions d'Asie, mais non pas dans nos pays, pour expliquer ces grandes mutations.

2 - La grippe épidémique

Les grippes épidémiques peuvent avoir à l'origine le virus A, ou le virus B, ou les deux.

- La grippe épidémique s'étend dans une aire géographiquement limitée sans prendre une extension planétaire Elle touche 20 à 50 % des sujets en provoquant chaque hiver de petites épidémies ou de petits foyers.

Le virus se propage de façon moins spectaculaire. La mortalité dont elle est responsable est moindre qu'en cas de grande pandémie. Ces poussées limitées sont dues à la persistance des mutants A, et sont facilitées par les petites variations antigéniques. En effet, elles correspondent à une variation antigénique mineure intra sous-typique, suffisante pour surmonter une immunité partielle induite, dans la population exposée, par les atteintes des variantes précédentes du même sous-type.

Par opposition aux grandes pandémies, les épidémies saisonnières de type A (A_o, A_1, A_2) ont un cycle assez court, 2 à 3 ans au maximum et ont suscité des foyers plus ou moins étendus. On a toujours observé pendant la période épidémique une augmentation importante du taux de mortalité, spécialement chez les vieillards

- Attardons-nous un peu plus sur les grippes B.

Les grippes B sont infiniment plus rares que les grippes A, ainsi qu'en témoignent les récents relevés épidémiologiques de l'O.M.S. (n° 45 du 10.10.72, étude couvrant les pays du monde entier, et n° 6 du 9.2.73, étude des cas de grippe au Royaume-Uni entre 1967 et 1972). Elles ne déterminent pas de réelles épidémies mais des cas sporadiques ou bien de petites flambées localisées

survenant habituellement au printemps, caractérisées par leur bénignité constante. Elle frappe en règle générale les adolescents et les enfants, et non pas les adultes fragilisés et les vieillards, comme c'est le cas de la grippe A. Cette atteinte géographiquement limitée de la grippe B, qui ne se répand pas de par les pays, les continents ou même le globe comme la grippe A, se justifie fort bien du fait que le virus B ne subit que peu de variations. Sa structure antigénique à peu près constante explique qu'une immunité durable se constitue très vite parmi les populations. On a pu noter toutefois quelques exceptions à ces caractéristiques du virus B. C'est ainsi qu'un nouveau variant, le virus B/H.K./5/72 a sévi au Japon au printemps de 1973, déterminant des cas de grippe suffisamment nombreux pour qu'on puisse parler d'"épidémie" (relevé épidémiologique de l'O.M.S., n° 31 du 3 août 1973). Des cas imputables au même virus ont aussi été isolés en Australie. Mais le caractère peu diffusible du virus B rend improbable l'éventualité, sous nos climats, d'une épidémie due à ce variant. Ce qui explique, entre autres, comme nous le verrons plus loin, que le vaccin "Mutagrip-Pasteur" soit monovalent.

3 - La grippe sporadique

Elle reste souvent méconnue car elle ne répond pas à la caractéristique fondamentale de la grippe qui est sa tendance extensive.

Elle ne peut être diagnostiquée avec certitude que sur la constatation, chez un sujet présentant un syndrome "grippal", d'une élévation du taux des anticorps spécifiques à 15 jours d'intervalle, dosage rarement effectué en pratique.

Elle serait le plus souvent due au virus de type C. Or des recherches d'anticorps effectuées sur des sujets d'âges très différents ont montré que la plupart des individus possédaient des anticorps anti-C, à un taux peu élevé.

VII - CARACTERISTIQUES DE LA DERNIERE EPIDEMIE : LA GRIPPE ANGLAISE

Elle est maintenant largement répandue dans le monde entier. Le virus grippal responsable est un variant du virus A_2 Hong-Kong (A/Hong-Kong/1/68 - H_3 N_2) qui a prévalu de 1968 à 1972.

Le virus a été trouvé pour la première fois en Inde du Sud, à Coonor, en juillet 1971. Il a été également isolé d'un malade en Angleterre en janvier 1972. Le nom A/England/42/72 (H_3 N_2) lui fut alors décerné. Le virus a été

confirmé par le World Influenzae Center à Londres comme étant antigéniquement différent du prototype Hong-Kong.

Ce virus A/England/42/72 (H_3 N_2) est resté quiescent jusqu'au printemps 1972 où il provoqua une maladie très répandue en Corée, en Malaisie et à Singapour. Durant l'été 1972 il s'est propagé dans tout le Sud-Est asiatique et en Australie. En septembre 1972, les épidémiologistes constataient que le virus en cause était devenu le type prévalent du virus grippal A à la surface du globe, mais il n'était pas encore possible de préciser si une maladie extensive se produirait aux Etats-Unis ou en Europe de l'Ouest par exemple.

La première attaque de grippe anglaise eut lieu aux U.S.A. en octobre 1972 dans des collectivités militaires. Début décembre 1972, les civils furent atteints à leur tour. Fin janvier 1973 la grippe avait atteint tout le territoire américain et une surmortalité fut notée durant quatre semaines consécutives, notamment dans la région Pacifique et dans les Etats de la côte atlantique.

La Grande-Bretagne fut également sévèrement touchée ainsi que l'URSS, l'Allemagne, la Hollande...

En France le virus A/England/42/72 (H_3 N_2) fut décelé en décembre 1972 et fréquemment retrouvé par la suite, tant en zone nord qu'en zone sud.

Un variant plus récent encore, caractérisé à Londres en 1973 par le Centre International de la Grippe, le virus A/Finland/2/73 pourrait être à l'origine de la prochaine épidémie.

VIII - CONSEQUENCES MEDICO-SOCIO-ECONOMIQUES DE LA GRIPPE

Ces conséquences ont fait pencher le corps médical sur le problème de la prophylaxie de cette maladie.

1 - Quelle est la létalité effective de la grippe ?

La grippe espagnole, en 1918, fit 20 millions de morts de par le monde; en dehors de ce cas tragique, on estime que la grippe fait environ de 18.000 à 20.000 décès par an.

En 1969 on enregistre courant décembre : 74.268 décès contre 49.181 l'année précédente ; la mortalité générale s'est donc accrue d'un tiers pour l'ensemble de la France. D'après le ministère de la Santé Publique, sur ce total, 10.888 décès ont été attribués à la grippe, soit comme cause directe, soit comme

cause directe, soit comme cause indirecte ; ce qui représente un peu plus que le total des décès par cancer et par leucémie pour le même mois.

Il est à noter aussi l'effet manifeste d'une vague grippale sur :

2 - L'absentéisme professionnel dans les différents corps de métiers, branches et catégories socio-professionnelles. La courbe d'absentéisme subit chaque année un pic correspondant à une poussée de grippe saisonnière. Des millions d'heures de travail sont perdues annuellement. En Angleterre, des statistiques ont démontré que 15 % des employés sont chaque année arrêtés pour cause de grippe. En 1957, aux Etats-Unis, les chiffres du Bureau National de la Santé ont révélé 6 millions d'alités en une seule journée pour cause de grippe.

On voit donc tous les risques socio-économiques que peut entraîner la grippe dans une société aussi industrialisée que celle des pays développés.

3 - Une autre étude américaine a porté sur le nombre d'heures d'un médecin praticien accaparé par des problèmes grippaux, durant la période saisonnière. Les résultats sont probants puisque cette maladie représente 32 % des visites et 15 % des consultations.

4 - Les dépenses en produits pharmaceutiques et arrêts de travail occasionnées par la grippe sont, elles aussi, caractéristiques puisque la Sécurité Sociale note une augmentation d'environ 260 millions, pour les mois de décembre, janvier, février, de ses dépenses par rapport à la moyenne mensuelle courante (1969).

En 1970, J.C. Roy calculait le retentissement économique d'une grippe simple, n'ayant nécessité que 10 jours de congé maladie. Il considérait les frais médico-pharmaceutiques et les frais imputables à l'abstention proprement dite (qui se traduisent par une perte pour la Sécurité Sociale, pour l'entreprise et pour l'ouvrier). Il arrivait à un coût de 100 F par jour et par employé au minimum. Et il termine en disant qu'une vaccination obligatoire "se montre comme étant d'une grande rentabilité puisqu'elle peut pour le moins épargner 3,5 milliards d'A.F. par million d'assurés sociaux actifs".

IX - SYSTEME DE SURVEILLANCE

- La connaissance de l'épidémiologie de la grippe joue un rôle capital dans sa prophylaxie. C'est pourquoi l'O.M.S. a suscité la création de laboratoires spécialisés dans toutes les régions du monde, ces laboratoires étant capables de diagnostiquer le type d'agent causal.

Dès 1947 un centre mondial de la grippe a été constitué à Londres par Sir Christopher Andrews. Un autre centre international fonctionne à Atlanta pour les Amériques, ainsi que quelque 87 centres nationaux répartis dans 56 pays en liaison avec les deux centres internationaux de référence (Londres et Atlanta). En France il existe deux centres nationaux : l'Institut Pasteur à Paris et le laboratoire de virologie de Lyon (Pr R. Sobier).

Le rôle essentiel de ces centres est de déceler les nouveaux variants antigéniques du virus grippal dès leur apparition. Les structures d'information épidémiologiques sont encore en voie de développement. Les méthodes recommandées actuellement par l'O.M.S. comportent par exemple l'évaluation d'indices d'incidence et de gravité de la maladie constituées notamment par les mesures suivantes :

- Nombre hebdomadaire de décès dûs à la grippe ou aux affections respiratoires aiguës, y compris la grippe, ou à toutes causes.
- Nombre hebdomadaire de cas de grippe ou d'affections respiratoires aiguës, y compris la grippe.
- Nombre hebdomadaire de personnes absentes de leur lieu de travail en raison d'affections respiratoires aiguës ou pour toutes causes.
- Nombre hebdomadaire d'hospitalisations d'urgence pour affections respiratoires aiguës ou pour toutes causes.

On conçoit les difficultés d'application et d'établissement de tels indices dans un pays comme le nôtre, même si ces indices doivent être calculés dans des zones ou des entreprises choisies comme représentatives.

- Un premier essai plus modeste de notification accélérée a été effectué au cours de l'hiver 1971-1972 par le Centre National de la grippe de Paris pour la zone Nord de la France. Vingt laboratoires assurant dans leur région le diagnostic sérologique de la grippe, le plus souvent par fixation du complément en utilisant les antigènes de groupe nucléoprotéiques, ou effectuant l'essai d'isolement du virus, ou les deux simultanément, ont reçu chaque semaine un questionnaire leur demandant de notifier leurs cas positifs. Ces renseignements, une fois centralisés et synthétisés, étaient alors communiqués à l'ensemble des laboratoires participants ainsi qu'au ministère de la Santé Publique, au Centre International de la grippe à Londres et à l'O.M.S. à Genève pour publication

rapide dans le bulletin hebdomadaire d'informations épidémiologiques. Il a été possible ainsi de suivre avec aussi peu de retard que possible l'évolution et la dissémination de la maladie. Bien que l'hiver 1971-1972 n'ait pas connu de véritable épidémie, mais plutôt une suite de petits foyers disséminés, un nombre important de cas (1.170) a été ainsi identifié de façon spécifique et 32 souches isolées ont pu être examinées et comparées entre elles, puis expédiées au Centre International de la grippe. Ce système de surveillance est cependant encore imparfait sur bien des points : les critères d'appréciation des cas positifs ne sont pas tout à fait les mêmes pour les divers laboratoires participants, de même que leurs techniques ne sont pas identiques ; les cas notifiés sont seulement ceux qui ont fait l'objet d'examens de laboratoire et le plus grand nombre des cas, n'ayant pas été étudiés de façon spécifique, échappent au recensement. La notification directe par les médecins praticiens serait cependant encore plus difficile à interpréter : outre les difficultés pratiques presque insurmontables, elle aurait pour inconvénient de ne reposer que sur des données cliniques ; or on sait que le syndrome "grippe" peut être le fait d'un nombre important d'agents différents, parmi lesquels le vrai virus grippal. Les améliorations envisagées au système actuel de notification et son rodage au cours des années permettront sans doute, lors d'une épidémie plus sévère, d'obtenir et de diffuser rapidement les informations qui peuvent permettre une meilleure compréhension du phénomène épidémique et une mise en oeuvre rapide des mesures prophylactiques appropriées.

C - PROPHYLAXIE ANTIGRIPPALE

Les mesures prophylactiques classiques sont illusoires :

- dépister et isoler les malades sont autant de mesures irréalisables en pratique : quand l'épidémie éclate, le virus est partout ;
- lutter contre la transmission est tout aussi utopique. La vie moderne implique une promiscuité, une existence collective qui facilite d'autant la dissémination du virus grippal. Et ceci d'autant plus que la maladie diffuse rapidement, principalement par l'éternuement et la toux et pour laquelle il y a tellement de malades inapparents, voire de porteurs sains, ne présentant aucune espèce de symptômes et qui sont néanmoins capables de diffuser le virus autour d'eux.

Par conséquent seules les mesures de prophylaxie individuelle sont applicables en pratique. Ces mesures sont essentiellement des mesures vaccinales. Des méthodes chimio-prophylactiques sont à l'étude mais ne sont pas encore utilisables en pratique actuellement.

I - LA VACCINATION ANTIGRIPPALE

1°) Différents types de vaccins

Les plus anciennement utilisés sont les vaccins inactivés. Depuis peu sont apparus un certain nombre d'autres types de vaccins : vivants atténués, dissociés...

a) Les vaccins inactivés

Tous les vaccins antigrippaux sont préparés à partir de virus inoculés dans la cavité allantoïdienne de l'oeuf embryonné. Le virus se multiplie facilement dans les cellules allantoïdiennes, après leur libération des cellules, les particules virales se trouvent dans le liquide allantoïdien qui baigne les cellules. C'est un liquide infecté qui est collecté et qui sert à la préparation

du vaccin pour laquelle divers procédés sont employés tels que l'adsorption - élution sur globules rouges de poule, d'adsorption - élution sur divers précipités minéraux ou la centrifugation dans des appareils à débit continu. Le virus semi-purifié est alors inactivé par le formol ou la bêta-propiolactone et est ajusté à la concentration convenable avant le mélange qui permet d'obtenir des vaccins polyvalents contenant par exemple des virus du type A et B. Certains de ces vaccins sont rendus plus efficaces par l'adjonction d'adjuvants, par exemple l'hydrate d'alumine sur lequel le virus inactivé s'adsorbe.

Plus récemment, on utilise des vaccins produits à partir de virus ayant subi une purification plus poussée par centrifugation zonale à grande vitesse dans un gradient de saccharose. De telles préparations ne contiennent pratiquement plus d'impuretés, ce qui rend possible d'augmenter la dose antigénique sans risque de réactions.

b) Les vaccins vivants

C'est Burnet en Australie qui, le premier, tenta expérimentalement sur la souris la vaccination antigrippale par voie aérienne avec un virus vivant atténué, basée sur le principe suivant : les souches isolées et adaptées à l'oeuf embryonné perdent rapidement leur virulence pour l'homme après un certain nombre de passages dans les cellules allantoïdiennes. Par pulvérisations intra-nasales avec ce virus vivant atténué, on obtient une infection locale provoquant la formation d'anticorps "in situ" et par suite, d'anticorps sériques.

Ce vaccin a été utilisé expérimentalement en U.R.S.S. avec des résultats qui n'ont pas été acceptés comme bons par l'ensemble des autres pays. Actuellement les Chinois sont les seuls au monde à pratiquer ce type de vaccination par insufflation nasale avec des résultats qu'on ne connaît pas; ils ne donnent pas de statistiques mais pour justifier cette vaccination, ils disent qu'elle est plus commode que par voie sous-cutanée.

Des expérimentations intéressantes sont actuellement réalisées en Amérique et un nouveau type de vaccin a été mis au point par une équipe à Bethesda en se basant sur le principe des recombinaisons génétiques et en utilisant des mutants thermosensibles. Ce vaccin a déjà été étudié au cours d'essais cliniques avec des résultats que ces auteurs décrivent comme excellents. La majorité des volontaires vaccinés étaient protégés contre une inoculation d'épreuve avec un virus virulent. De plus aucune dissémination du vaccin ne fut observée depuis

les vaccinés vers des sujets non vaccinés vivant à leur contact. Cette condition est importante car il faudrait craindre que des passages répétés des vaccinés à d'autres sujets puissent réactiver la souche vaccinale et lui rendre tout ou une partie de sa virulence. En même temps que la mise au point de ce vaccin, une autre équipe indépendante obtenait dans le Michigan des résultats tout à fait comparables en utilisant les mêmes principes et ce sont maintenant deux vaccins similaires qui sont étudiés en parallèle aux Etats-Unis. Le nombre et la rigueur des contrôles que doivent subir les vaccins viraux vivants sont tels qu'il n'est pas possible de prévoir quand ces solutions seront applicables de façon courante à la vaccination humaine, mais on peut prévoir que ce type d'immunisation connaîtra un bel avenir.

Ce type de vaccin paraît donc très intéressant, mais comme les autres vaccins utilisés actuellement, il ne confère de protection que vis-à-vis du type de la souche virale donneuse d'antigène.

La mise au point des vaccins vivants atténués a cependant ouvert une voie nouvelle : la recombinaison d'une souche de virus n'ayant pas les caractères antigéniques exigés, mais à croissance rapide avec une souche antigénique valable mais à faible potentiel reproductif conduit à une souche convenable sur le plan antigénique et à haut rendement.

c) Les vaccins dissociés

Des études ont été menées pour étudier l'efficacité de vaccins constitués par des préparations de virus traitées par des solvants des lipides. La dissolution ou l'attaque des lipides de l'enveloppe libère des fragments plus ou moins dissociés : une action profonde peut mettre en liberté les sous-unités spécifiques de l'enveloppe (hémagglutinine et neuraminidase) ainsi que la nucléocapside. Les vaccins proposés n'atteignent pas en général ce stade avancé et contiennent plutôt des agrégats mixtes contenant ces divers constituants.

Le but recherché est, à plus ou moins longue échéance, l'obtention de vaccins contenant des sous-unités purifiées. On pensait, il y a quelques années, pouvoir utiliser des préparations d'hémagglutinine isolée, mais on sait maintenant que la neuraminidase joue aussi un rôle dans l'infection et que les anticorps antineuraminidase jouent très probablement un rôle dans l'immunité. Il conviendrait donc plutôt d'utiliser un mélange de neuraminidase et d'hémagglutinine purifiées, débarrassées des lipides de l'enveloppe non spécifiques du virus

qui risquent de provoquer des réactions d'intolérance et des composants de la nucléocapside, inutiles pour le développement de l'immunité. Cette vaccination par des antigènes mieux définis, voire cristallisés, est sans doute théoriquement plus satisfaisante, mais on ignore encore si elle est pratiquement réalisable et si elle présente un avantage réel sur l'antigène constitué par le virus total dans sa structure complète. Il semble en fait que le virion, particule relativement grosse avec ses antigènes utiles disposés en surface, représente une structure immunogène particulièrement efficace.

2°) Modalités d'administration

- Voie nasale : l'une des voies de recherche de la vaccination antigrippale est l'application locale de vaccins inactivés ou vivants atténués. On sait depuis plus de 20 ans que l'instillation par voie intra-nasale de virus tué protège la souris (Faze Kas de St Groth et Donneley, 1950) contre l'inoculation d'épreuve de façon plus efficace que la vaccination par voie parentérale.

En effet, il est clair qu'un virus infectant l'épidéhlium respiratoire n'est que peu exposé aux mécanismes immunitaires centraux. Les anticorps sériques notamment ne sont pas directement en contact avec le virus et sont vraisemblablement peu efficaces pour empêcher ou modifier l'infection cellulaire. Ce n'est que s'ils parviennent à diffuser et à venir au contact des cellules superficielles qu'ils peuvent alors avoir un effet sur le virus. Cette diffusion ne peut avoir lieu que pour des niveaux élevés d'anticorps circulants. Par ailleurs un autre système immunitaire intervient localement : le système de fabrication des IgA. Ces mécanismes d'immunité locale sont vraisemblablement plus efficaces mais jusqu'ici moins bien connus. L'introduction d'antigène par voie locale mobilise des défenses humorales et cellulaires adaptées et semblent une meilleure approche du problème.

L'utilisation par voie locale de vaccin inactivé a donné selon les auteurs et aussi selon les études, des résultats inégaux. Ainsi Waldman a montré l'intérêt du mode de vaccination par voie nasale ou par aérosol chez l'homme. Plus récemment on a proposé l'association de la voie sous-cutanée et la voie nasale : les premiers essais (Fulk R.) semblent très prometteurs.

D'autres essais sont en cours : soit stimulation antigénique directement sur la muqueuse respiratoire avec une fraction purifiée de virus, soit utilisation d'un vaccin atténué.

Bien des points restent certainement à élucider en ce qui concerne le type même de vaccin et ses modalités d'application.

- Voie sous-cutanée : les vaccins utilisés en pratique sont les vaccins inactivés et leur mode d'administration est la voie sous-cutanée. L'injection est pratiquée dans le tissu cellulaire sous-cutané profond, de préférence dans la fosse sous-épineuse, soit dans la région dorsale entre l'omoplate et la taille, voire aussi dans la fosse sus-épineuse ou dans la région deltoïdienne.

La dose est différente selon le vaccin utilisé.

Une seule injection est en principe suffisante, sauf en cas de primo-vaccination et chez les sujets fragiles où une seconde injection est conseillée (d'après certains auteurs) 2 semaines après la première.

L'immunité conférée par la vaccination antigrippale est très courte (6-8 mois environ). Une injection de rappel s'avère donc indispensable une fois par an.

En raison de la recrudescence hivernale des épidémies de grippe, la période idéale préconisée pour les vaccinations est fin septembre, début octobre car l'obtention de l'immunité demande environ 2 à 3 semaines.

3°) Indications - Contre-indications

Le vaccin antigrippal est remarquablement bien supporté à tous les âges. On peut observer parfois une petite induration locale au point d'injection du vaccin inactivé, à type de rougeur et douleur à la suite de l'inoculation ; quant aux réactions générales, elles se résument à une légère hyperthermie chez un faible pourcentage de sujets.

Un neurologue anglais, Wells, a publié 9 cas de complications neurologiques : coma, encéphalite, méningoencéphalite, myélopathie transverse, occlusion de la veine centrale de la rétine, paraplégie, polyneuropathie, paralysie bulbaire mortelle, radiculopathie, après usage d'un vaccin muni d'un adjuvant d'huile minérale. Ces effets n ayant pas été observés après l'emploi de vaccins antigrippaux adsorbés, ces accidents ont été attribués à l'adjuvant et non à l'antigène lui-même.

Il n'apparaît donc aucune contre-indication majeure à la vaccination antigrippale. Cependant le vaccin étant préparé par culture sur oeufs incubés,

il est préférable de ne pas l'administrer aux sujets présentant une sensibilisation authentique aux protéines d'oeuf. Mais les procédés de purification actuelle, en particulier la centrifugation zonale, devrait résoudre ce problème.

Indications

Dans tous les pays, nous avons maintenant la controverse vraiment importante sur le problème de savoir s'il faut vacciner contre la grippe et deux thèses sont actuellement en opposition :

- vacciner le plus grand nombre possible de personnes,
- ou bien au contraire sélectionner des malades à "hauts risques" en périodes non épidémiques.

- La vaccination antigrippale s'adresse en premier lieu aux malades dits à "hauts risques" pour lesquels on peut redouter des complications lors de la survenue de la grippe. Ce sont :

. les sujets débilités par une affection pré-existante, en particulier broncho-pulmonaire (insuffisants respiratoires chroniques, bronchite chronique, asthme, emphysème...), métabolique (diabète), cardiaque à condition toutefois que la cardiopathie ne soit pas décompensée, rénale (le Pr Milliez vaccine les malades atteints de néphropathie chronique urémigène).

. Les personnes âgées et plus précisément celles qui sont atteintes d'affections respiratoires chroniques.

. Parmi les enfants, ceux qui sont également débilités par une quelconque affection au long cours (mucoviscidose, dilatation des bronches, asthme).

. La femme enceinte, en raison des risques pulmonaires et des risques d'avortement que peut faire encourir la grippe lorsqu'elle prend une allure grave.

. Les opérés, les transplantés, les sujets soumis à l'hémodialyse périodique.

Et cette vaccination se fera chez eux tous les ans.

- Le problème de la vaccination généralisée des sujets sains et actifs suscite bien des controverses.

Certains auteurs jugent cette vaccination inutile et coûteuse.

En fait, avec d'autres auteurs (Prs Milliez, Hannoun), nous pouvons dire que :

- d'une part, si l'on admet que 60 % de la population est touchée par la grippe épidémique, ce qui représente 8 jours d'arrêt de travail, il vaut mieux vacciner les gens, cela coûtant moins cher sur le plan économique.
- d'autre part, d'un point de vue épidémiologique, en vaccinant une personne on protège également les gens à qui, si elle avait été malade, elle aurait communiqué le virus ; on peut ainsi dire qu'à partir d'un certain pourcentage de sujets protégés, on risque d'enrayer une épidémie.

Même chez certains auteurs, cette vaccination devrait être envisagée même en période non épidémique à cause de la durée relativement courte des anticorps produits par cette vaccination, et de plus c'est la seule arme que nous possédions contre la grippe.

Sur le plan collectif elle s'adresse à tous les sujets sains et actifs et principalement à toutes les personnes en contact permanent avec le public (transports, personnel de vente des magasins, postes...) ou exerçant une activité essentielle (hôpitaux, administration...).

Sur le plan économique, la vaccination réduit les absences au travail dues à la grippe ; de ce fait, elle est souvent réclamée par les grandes entreprises.

4°) Problèmes posés par les vaccins

Des reproches ont souvent été faits au vaccin antigrippal classique en raison de son efficacité partielle. Les estimations donnent en général des valeurs de l'ordre de 60 à 70 % de protection seulement. Les causes de cette relative faiblesse sont multiples.

a) Tout d'abord pour l'appréciation des résultats, il faut s'assurer que les "cas" sont bien dûs au virus de la grippe et non à d'autres virus respiratoires contre lesquels le vaccin ne saurait apporter de protection. De nombreux virus (para-influenzae, adénovirus, etc.) sont capables d'engendrer des "grippes cliniques" qui ne sont pas de vraies grippes. Ces échecs apparents de la vaccination ne peuvent lui être reprochés mais sont malheureusement difficiles à diagnostiquer, les examens biologiques spécifiques n'étant pas mis en oeuvre systématiquement.

b) Une autre cause d'échec est la non-réponse de certains sujets à l'inoculation d'antigène vaccinant, jugée d'après la recherche d'anticorps dans

le sérum, et ceci pour n'importe quel vaccin. On a essayé d'améliorer la réponse immunitaire :

- par l'emploi de substances adjuvantes telles l'hydrate d'alumine. On envisage l'utilisation d'autres substances minérales telles que le phosphate de calcium ou d'adjuvants huileux émulsionnés. Les huiles minérales émulsionnées par l'Arlacel A ne sont pas utilisées du fait des incidences neurologiques déjà mentionnées. L'utilisation d'huiles végétales également émulsionnées par l'Arlacel a été récemment préconisée mais n'est pas non plus encore entrée dans la pratique.
- par l'utilisation de vaccins contenant une plus forte dose d'antigène utile, ce qui est rendu possible par l'amélioration considérable des procédés de purification, notamment par la centrifugation zonale.
- par l'utilisation de vaccin monovalent antigrippe A qui aurait une charge antigénique renforcée car la dose supprimée dans les vaccins polyvalents serait remplacée par une dose équivalente de A. Comme nous l'avons vu précédemment dans les cycles épidémiques, le virus B est stable, peu diffusible et donne naissance à une grippe de moindre gravité ; de plus la quantité de B dans le vaccin polyvalent ne donne qu'une stimulation antigénique insuffisante.
- par l'étude des vaccins dissociés, déjà mentionnée.

c) Une autre difficulté dans le domaine de l'immunisation contre la grippe est la multiplicité des sous-types de grippe voisins et les phénomènes de "mémoire immunologique". En effet l'organisme réagit volontiers vis-à-vis des motifs antigéniques qu'il connaît déjà et pour lesquels il a gardé une certaine sensibilité, cette réponse induite par un antigène apparenté est donc une gêne pour la réponse spécifique attendue. Ceci est donc un inconvénient sérieux pour la vaccination puisque, en raison des changements constants de la structure antigénique du virus dont il sera question plus loin, il est nécessaire de protéger non pas contre les souches du passé, qui ont disparu, mais contre les virus actuels, le plus souvent suffisamment éloignés des anciens pour ne pas être très sensibles aux anticorps induits par ces derniers.

d) Un autre facteur est lié à la physiopathologie de l'infection grippale : il est rare que se produisent une virémie et une dissémination du virus dans tout l'organisme. La multiplication locale du virus qui a lieu dans les voies respiratoires mêmes aboutit au développement rapide des symptômes clini-

ques. Ici les anticorps du sang circulant jouent un rôle souvent moins décisif, et l'on sait que les Ig A jouent un rôle important dans l'immunité locale. C'est sans doute la présence de ce type d'anticorps qui est réellement importante dans l'immunité. On comprend alors l'intérêt des recherches concernant la vaccination par voie locale. Cependant on a pu démontrer qu'une vaccination par voie sous-cutanée de bonne qualité faisait également apparaître des anticorps locaux et permettant donc à une véritable protection locale de s'établir. Mais il faut pour cela atteindre un taux notable d'anticorps circulants.

e) Enfin et surtout, les variations continuelles du virus posent un sérieux problème.

Un vaccin ne peut être efficace que s'il contient la dernière souche du sous-type en cours.

Donc dans les cas des grandes mutations (apparition d'un nouveau sous-type) le vaccin contenant l'antigène précédent est pratiquement sans effet ; pour les petites mutations (variation intra sous-typique), la protection est encore notable, au moins d'une année sur l'autre. Cette situation signifie d'une part qu'une surveillance étroite doit être maintenue dans le monde entier pour isoler les souches de virus et les identifier en les comparant aux types récents dans les délais les plus courts, et d'autre part que les nouvelles souches doivent être le plus vite possible incorporées dans les vaccins dès que la différence antigénique avec le virus précédent est suffisante pour que le pouvoir protecteur soit amoindri. Les producteurs de vaccins se livrent alors régulièrement à une "course poursuite" pour parvenir à produire dans un délai aussi court que possible les quantités de vaccins nécessaires. Ils sont aussi confrontés à des problèmes commerciaux très sérieux puisque les stocks qu'ils ont dû constituer, car le vaccin est long à produire, sont alors rendus inutiles. Le vaccin grippal reste un vaccin cher car il est préparé sur oeuf, que la dose unitaire nécessite à peu près un oeuf, et que les manipulations nécessaires pour arriver au vaccin fini sont laborieuses, délicates et coûteuses en main-d'oeuvre. Un certain nombre de solutions ont déjà été mises en oeuvre ou sont à l'étude. L'une d'entre elles consiste (cf. plus haut) à recombiner une souche de virus n'ayant pas les caractères antigéniques requis mais possédant une aptitude génétique à une croissance rapide et aboutissant à de hauts rendements avec une souche de moindre potentiel reproductif. Les techniques utilisées sont délicates et prennent du temps, mais elles sont sans cesse perfectionnées et simplifiées et on peut espérer

qu'il sera bientôt possible d'obtenir dans un délai raisonnable des souches vaccinales "sur mesure" en toute circonstance.

Comme exemple : la souche "anglaise" a été isolée la première fois en juillet 1971 et le vaccin correspondant n'a pu être mis en circulation par les équipes les plus rapides qu'en janvier 1973.

De nombreux chercheurs se penchent sur ces difficultés et s'accordent à penser que l'idéal serait de posséder d'avance des souches dont on sait qu'elles provoqueront les prochaines épidémies.

Comme nous l'avons vu dans le chapitre des mutations (A - Etude virologique), le Dr Fazekas de St Goth en Australie et le Dr Hannoun de l'Institut Pasteur ont réalisé les mutations intra sous-typiques avant même qu'elles ne se produisent dans la nature jusqu'à l'extinction des mutants Hong-Kong, sans doute vers 1978. Ils ont reproduit au laboratoire l'évolution normale du virus Hong-Kong et sont arrivés (d'après la théorie de la dominance) à un "mutant dominant stabilisé" qui constituerait le meilleur antigène possible pour la préparation d'un vaccin. Cette souche appelée A/Pasteur/30 C est douée de propriétés antigéniques telles qu'elle permet d'atteindre le but recherché. Elle représente, en effet, la souche de choix pour préparer un vaccin prospectif, un vaccin de l'avenir, et non plus seulement un vaccin rétrospectivement actif, comme ceux dont nous avons disposé jusqu'alors. Sa propriété essentielle est liée à sa dominance absolue pour toutes les souches du sous-type Hong-Kong. Elle permet au virus A/Pasteur/30 C d'induire des anticorps actifs contre toutes les souches apparues depuis 1968, mais aussi contre toutes celles de l'avenir jusqu'à la fin du sous-type qu'on peut prévoir par extrapolation comme devant se situer entre 1978 et 1983.

Cette souche 30 C a donc permis la réalisation à l'Institut Pasteur du "Mutagrip".

Mais l'évolution ne va-t-elle pas s'accélérer à la faveur de ce vaccin ? Hannoun ne le pense pas parce qu'il donne des anticorps "très en avance", qui ne semblent pas devoir interférer avec l'évolution normale actuelle. Ces anticorps bloquent tout, et le virus a beau muter, c'est en vain puisque l'anticorps du vaccin est dominant.

Que se passera-t-il en 1978 ? Nous serons en effet alors devant le même problème qu'en 1968. Dès la première souche d'un sous-type nouveau, il est parfaitement concevable qu'un nouveau vaccin prospectif soit rapidement mis au point

pour une nouvelle période de 10 années au moins, ou bien chercher une autre solution.

Les problèmes s'éclaireront certainement dans les années prochaines mais il semble que ce vaccin ait un bel avenir.

5°) Les vaccins utilisés en France cette année

Trois laboratoires commercialisent actuellement un vaccin antigrippal :

- le laboratoire Duphar
- l'Institut Pasteur
- l'Institut Mérieux.

a) L'Institut Pasteur : a mis au point le "Mutagrip", vaccin prospectif de conception entièrement nouvelle.

C'est un vaccin monovalent contenant 900 UI de la souche A/Pasteur/30 C. C'est un vaccin hautement purifié grâce à des méthodes de centrifugation zonale.

Il est conseillé de bien agiter l'ampoule avant l'emploi et d'injecter dans le tissu sous-cutané profond.

Sa posologie :

- Adultes et enfant de plus de 10 ans :
  1 injection de 0,5 ml - Rappel unique de 0,5 ml
- Enfants de moins de 10 ans :
  2 injections de 0,25 ml à 3 semaines d'intervalle
  Rappel unique de 0,25 ml.

L'immunité apparaît 10 à 15 jours après la vaccination. Elle dure un an et doit être entretenue par un rappel annuel.

b) Laboratoire Duphar : possède le vaccin "Influvac" purifié.

Ce vaccin bivalent est composé :

- de la souche A/Port Chalmers/1/73 (H_3 N_2) 700 UI
- de la souche B/Hong-Kong/8/73 500 UI

Sa présentation : ampoule seringue auto-injectable.

Sa posologie :

- Adultes et enfants de 10 ans et plus : 1 ml
- Enfants en dessous de 10 ans : 2 injections de 0,5 ml à 1 mois d'intervalle.

Un vaccin trivalent, fabriqué par Duphar-Pays Bas, a été commercialisé en France l'année dernière ; sa composition est la suivante :

- Souche A_2/England/42/72 400 UI
- Souche B/Berkeley/1/71 200 UI
- Souche B/Hong-Kong/8/73 200 UI

c) L'Institut Mérieux : a commercialisé le "Vaxigrip 2" vaccin également purifié par centrifugation zonale et par extraction à l'éther. Il contenait l'année dernière :

- au moins 600 UI de la souche A/England/42/72 MRC 2 (H_3 N_2)
- au moins 200 UI de la souche B/Massachusetts/3/66.

Il possède la même présentation et la même posologie que le vaccin bivalent "Influvac".

II - LA CHIMIO-PROPHYLAXIE

Quelques débuts d'application ont été tentés.

1°) L'interféron

Découvert en 1957 par Isaac et Lindermann, c'est une substance protéique élaborée par les cellules agressées par un virus qui inhibe la multiplication virale intracellulaire sans agir directement sur le virus lui-même. Efficace et dépourvu de toxicité, l'interféron joue un rôle fondamental dans la guérison naturelle des viroses et peut être théoriquement utilisé de deux façons : l'injection directe ou l'emploi d'inducteurs.

a) L'injection directe d'interféron préalablement fabriqué dans un système cellulaire in vitro, n'est malheureusement pas possible car l'interféron est spécifique de l'espèce humaine qui l'a produit, et obtenu à partir de cellules d'animaux de laboratoire, il protègera les dites cellules animales mais pas les cellules humaines. S'il est secondairement purifié, cet interféron n'a sur l'homme qu'une action très amoindrie.

La fabrication à partir de cellules humaines a déjà été réalisée en U.R.S.S., mais elle se heurte à l'extrême difficulté d'obtenir en assez grande quantité les tissus adéquats ; en outre elle serait pratiquement inapplicable en raison de son prix de revient excessif.

Donc l'interféron obtenu à partir de leucocytes humains infectés de virus A_2 s'est révélé efficace en U.R.S.S. dans la prévention de la grippe. Utilisé sur des milliers de personnes, ce produit aurait une innocuité et une efficacité notables après instillation par voie nasale, par aérosol, du 3ème au 7ème jour après l'apparition du premier cas de grippe dans une collectivité. L'effet protecteur est d'autant plus grand qu'il permet une infection asymptomatique. Parmi les souches A_2 Hong-Kong 1968, certaines seulement induisent la formation d'interféron endogène : ce sont les plus sensibles. Les souches interféron négatives se révèlent par contre les plus virulentes.

b) L'administration d'inducteurs d'interféron, c'est-à-dire de substances naturelles ou artificielles susceptibles de faire fabriquer l'interféron in vivo par l'organisme humain paraît être une méthode plus aisément réalisable. On a utilisé ainsi de l'A.R.N. bicaténaire, un polynucléotide artificiel lui aussi bicaténaire (la polyinosine, polycybosine) et même le vaccin morbilleux atténué. C'est ainsi que le poly I, poly C ou acide poly-inosinique-polycytidylique pourrait protéger contre la grippe. Ce complexe inhibe efficacement l'infection des cellules humaines pour4 virus pathogènes respiratoires : le virus A2 de la grippe, le rhinovirus 13, le para-influenzae 1, le virus syncitial respiratoire. Il s'agit d'un A.R.N. synthétique en double hélice, inducteur très actif d'interféron. Son activité modérée après utilisation par instillation nasale n'est peut-être pas dénuée de dangers.

2°) L'amantadine (Mantadix*)

L'hydrochloride d'amantadine et son dérivé l'alpha-méthyl-1-adamantane méthylène hydrochloride ou hydrochloride de rimantadine sont des produits à effet virostatique modéré sur les virus grippaux du seul type A, dans les cultures de tissu, sur oeufs et chez l'animal d'expérience. Ils agissent à un stade précoce dans le cycle de croissance du virus et ils doivent être apportés dans les 30 minutes qui suivent l'infection cellulaire.

Les essais faits chez l'homme ont donné des résultats variables. Leur administration prophylactique chez des volontaires à la dose de 100 mg deux fois par jour pour l'amantadine, de 200 mg deux fois par jour pour la rimantadine durant 8 à 9 jours, vingt-six heures avant l'inoculation par un virus A_2, diminue significativement les cas de grippe ou leur sévérité. L'ascension du taux des anticorps apporte la preuve d'une maladie latente. Le seul effet secondaire

noté est une insomnie. En fait le faible écart entre la dose toxique et la dose prophylactique a fait retirer ce produit du commerce aux U.S.A. De plus ce produit est diversement actif selon la souche du virus A en cause.

3°) L'isoquinoline (Pfizer England, U.K. 2371 ou mémotine, U.K. 2054 ou famotine) est un produit susceptible de protéger des individus contre une infection par un virus grippal A_2 et aussi B. Les doses orales (250 mg toutes les 6 heures, soit 15 mg/kg/jour) et les doses pernasales (instillations d'une goutte d'une solution de 4 mg/l toutes les deux heures durant la journée) durant 9 jours ont protégé une grande partie des sujets inoculés par un virus B le 2ème ou 3ème jour après le début de la chimio-prophylaxie. On ne note aucun effet secondaire. Parmi les sujets protégés, une infection inapparente entraîne l'ascension modérée du taux des anticorps.

4°) La morgaline (chlorhydrate de anhydro-bis-bêta-hydroxyéthyl-biguamide) préviendrait également certaines affections par virus grippal ou varicello-zonateux, mais entraîne des troubles gastro-intestinaux. Un autre dérivé guamidique : chlorhydrate de moroxydrine guadinine ou Virustat* a été utilisé également.

5°) Parmi les dérivés du benzimidazole, citons la 2 (alpha hydroxy benzyl) benzimidazole qui inhibe la réplication in vitro des virus influenzae et des adénovirus. Leur mauvaise tolérance digestive rend cependant leur utilisation difficile chez l'homme. De même certains dérivés des arabinosides (Uracile - Arabinoside - Phosphate notamment) ont été signalés. En pratique les essais ont été très peu nombreux chez l'homme car d'une part ces produits doivent être injectés, la voie digestive étant inefficace, ce qui leur retire beaucoup de leur intérêt pratique, d'autre part ils ne sont pas complètement dépourvus de toxicité.

CONCLUSION

La grippe reste toujours un sujet d'actualité car "chaque année les praticiens sont complètement désorientés devant les problèmes que pose la grippe sur le plan de la prophylaxie, sur le plan même du diagnostic et parfois aussi sur le traitement" (Dr Rentchnick) ; et de plus, même en dehors des graves pandémies, les multiples épidémies grippales ont une incidence sur la létalité et des conséquences socio-économiques non négligeables, surtout dans une société aussi industrialisée que celle des pays développés.

Pour l'instant, la seule arme que nous possédons contre la grippe est la vaccination, malgré ses servitudes et ses imperfections.

Aussi le problème de la prophylaxie de la grippe reste-t-il le souci majeur de tous : le problème, s'il est comme nous l'avons vu, partiellement résolu, en ce qui concerne les variations intra sous-typiques par l'intermédiaire des vaccins dits "prospectifs" qui permettent une protection vis-à-vis des différentes souches mutantes, mutations survenant à l'intérieur d'un même sous-type, présente encore d'importantes difficultés en raison surtout de l'apparition brutale d'une variation antigénique majeure correspondant à un nouveau sous-type et sur lequel nous sommes démunis du point de vue prophylactique du moins au début de l'épidémie.

De grands espoirs sont actuellement fondés sur les vaccins dits "prospectifs", et aussi sur les vaccins vivants atténués qui peut-être poseront à la longue le problème de la reprise de la virulence par le fait des mutations possibles du virus vaccinal.

Pour terminer, nous pouvons mentionner que le vaccin antigrippal possède un effet non spécifique sur d'autres affections virales, notamment des infections respiratoires ; il est donc fortement conseillé de vacciner les sujets dits à "hauts risques" alors que la vaccination de "masse", si elle semble souhaitable, a un intérêt qui n'est pas formellement démontré.

B I B L I O G R A P H I E

BARGHEON J.
La grippe en question
Feuillets Médicaux, 1973

BERNADOU J.M., FREOUR P.
Qu'attendre du vaccin antigrippal ?
Bordeaux Médical, 1970

BRICOUT F., HURAUX J.M.
Méthode d'isolement du virus grippal et méthodes de diagnostic sérologique et immunologique
La Revue du Praticien, 1973

BRUN J., KOFMAN J., VILLON J.C., NICOLAS A., PEYRON L.
La vaccination antigrippale et sa valeur prophylactique
Lyon Médical, 1970

CATEIGNE G., DELAVEDAN A., LEJEUNE F.
Les virus grippaux et la vaccination antigrippale
Thérapeutique, 1970

CLERC M.
La vaccination antigrippale
Cahiers Médicaux Lyonnais, 1973

DISCAMP G., DELAUNE G., STELLMANN C. et coll.
Vaccination antigrippale. Etude sérologique de trois modalités vaccinales
Lyon Médical, 1973

FOURNIER A. et MOUTON Y.
Prophylaxie et traitement de la grippe
Feuillets Praticien, février 1972

HANNOUN Cl.
- La nouvelle vaccination antigrippale
  Méd. Prat., mai 1973
- Grippe : l'avant-dernière victoire
  Concours Méd., 21.04.73
- Les virus grippaux, leur nomenclature actuelle et les notions épidémiologiques modernes en liaison avec les dernières acquisitions virologiques
  Rev. Prat. 1er février 1973

HANNOUN Cl. (suite)
- La stratégie de la vaccination antigrippale
  Gazette Médicale de France - 14.09.73
- Vaccination antigrippale - Etat actuel du problème
  Rev. du Prat., 1973
- Un nouveau pas dans la vaccination antigrippale
  I.- Un vaccin prospectif contre la grippe
  La Nouvelle Presse Médicale, 5.05.73
- Entretiens cliniques - La nouvelle vaccination antigrippale
  Médecine Praticienne, mai 1973

HUREAUX M.
Les infections virales
Revue du Prat. 22.10.71

MED. HYG. (14 février 1973) : C.C. des Tables Rondes Paris 31 oct. et Lyon 19.12.72
I.- Prophylaxie
. Faut-il vacciner tout le monde chaque année ?
. Vaccin vivant ou vaccin inactivé ?
. L'avis des spécialistes de Paris - Le vaccin : la seule arme prophylactique
II.- Peut-on faire des prévisions épidémiologiques ?
Le virus A_2/England/42/72
III.- Thérapeutique
. Aspects variables de la grippe
Le point de vue du praticien

INSTITUT MERIEUX
Résumés et conclusions de quelques publications sur le Vaxigrip 1969-70

MORIN et MORNET P.
Grippe et syndromes grippaux
Revue du Praticien, 1973

PACCAUD M.F.
Les virus grippaux et leurs variations antigéniques
Schweiz Med. Wschr. 1973

PRADALIER A., LEYNADIER F.
Les médications antivirales en clinique humaine
La Revue de Médecine, 27 mai 1974

REGNARD J.
Où en sont les vaccins viraux usuels ?
Nouvelle Presse Méd. 1972

RENTCHNICK P.
Faut-il vacciner contre la grippe ?
Méd. et Hyg. 1972

RIVOALEN A.
Résultats de la vaccination antigrippale dans le monde
Vie Médicale, 1970

ROY J.C.
Intérêt socio-économique de la vaccination antigrippale
Rev. Médecine, 1970

THIVOLET J., SEPTEJIAN M., MONIER J.C.
Essai d'appréciation de l'efficacité de la vaccination antigrippale
Cahiers Médecine, 1971

VILDE J.L., RAULT P.
Formes communes de la grippe et leur traitement
Revue du Prat., 1973

VITOUX P.
La mutation des virus grippaux ne doit pas freiner les vaccinations
Journal Médecins Nord et Est, 1973

ZOURBAS J., BARME M., PAILLARD R., REYNAUD R., MORVAN A. et MEGRET P.
Un nouveau pas en vaccination antigrippale
II.- Etude clinique et immunologique à Rennes de la souche Pasteur/30C
La Nouvelle Presse Médicale 28.07.73

ENCYCLOPEDIE MEDICO-CHIRURGICALE :
La grippe

°
° °

ACADEMIE DE PARIS

UNIVERSITE RENE DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE
NECKER ENFANTS — MALADES

Année 197

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

N°

VU
et PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADEMIE DE PARIS

PAR

Mr GARCIA-BARDIDIA Georges
né le 13/04/47 à Tlemcen (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le

LA GRIPPE :

- Etude virologique
- Quelques aspects épidémiologiques
- Prophylaxie

Président :

Professeur

FACULTE de MEDECINE
NECKER ENFANTS MALADES